

# Beyin İskemisinde İnflamasyon Belirteçlerinin Rolü

## Role of Inflammatory Markers in Brain Ischemia

Manuel RODRÍGUEZ-YÁÑEZ,<sup>a</sup>  
José CASTILLO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology,  
Hospital Clínico Universitario,  
University of Santiago de Compostela,  
Santiago de Compostela, Spain

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr Manuel RODRÍGUEZ-YÁÑEZ  
Department of Neurology,  
Hospital Clínico Universitario,  
Travesa da Choupana s/n, 15706  
Santiago de Compostela, Spain  
manyanez@yahoo.es

Current Opinion in Neurology  
2008, 21:353–357

© 2008 Wolters Kluwer Health |  
Lippincott Williams & Wilkins 1350-7540

Current Opinion in Neurology  
TÜRKÇE BASKI Cilt 2, Sayı 3, 2008.

**ÖZET Derlemenin amacı:** İnflamatuar mekanizmalar, inme riskinde ve hastaların fonksiyonel tablosunda etkili olan beyin iskemisinin akut fazı esnasında önemli bir rol oynar. Biz bu çalışmada, beyin iskemisi açısından bu inflamatuvar belirteçlerin rolünü gözden geçirdik. **Son bulgular:** Sistemik inflamatuvar mekanizmalar daha yüksek inme riskiyle ve ilk iskemik inmeden sonraki vasküler nöksle ilişkilidir. İskemik inme akut fazı esnasında sitokinler (interlökin-6, tümör nekroz faktör- $\alpha$ ), hücre adezyon molekülleri (vasküler hücre adezyon molekülü tip 1, interselüler adezyon molekülü tip 1) ve metaloproteinazlar gibi bazı inflamasyon molekülleri suçlanmaktadır. Metaloproteinazlar ve vasküler hücre adezyon molekül düzeyleri, iskemik inmenin teşhisinde faydalıdır. İnflamatuar sitokinler (interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-a) ve hücre adezyon molekülleri erken nörolojik kötüleşme varlığı ve infarkt hacmiyle ilişkilidir. Son olarak, metaloproteinazlar hemorajik transformasyon gelişiminde önemli rol oynarlar. **Özet:** İnflamasyonun moleküler belirteçleri, iskemik inme hastalarının hem akut evre tedavisinde hem de prognozu tahmin etme ve yeni vasküler olay riskini önlemede kullanılabilecek yararlı ölçütlerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Biyobelirteçler, inflamasyon, iskemik inme

**ABSTRACT Purpose of review:** Inflammatory mechanisms play an important role in the risk of stroke and during the acute phase of brain ischemia, which contributes to functional outcome of patients. We review the role of inflammatory markers in these aspects of brain ischemia. **Recent findings:** Systemic inflammatory mechanisms are associated with higher risk of stroke and vascular recurrences after a first ischemic stroke. Several inflammatory molecules are implicated during the acute phase of ischemic stroke, such as cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-a), adhesion cell molecules (vascular cell adhesion molecule type 1, intercellular adhesion molecule type 1) and metalloproteinases. Metalloproteinases and vascular cell adhesion molecule levels are useful in the diagnosis of ischemic stroke. Inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor-a) and adhesion cell molecules are related to the presence of early neurological deterioration and infarct volume. Finally, metalloproteinases play an important role in the development of hemorrhagic transformation. **Summary:** Molecular markers of inflammation can be useful tools for the management of patients with ischemic stroke, both during the acute phase and to predict prognosis and prevent the risk of a new vascular event.

**Key Words:** Biomarkers, inflammation, ischemic stroke

Türkiye Klinikleri J Neur 2010;5(1):39-44

İnflamatuar süreçler, hem iskemik serebrovasküler hastalığın bir nedeni olarak, hem de beyin iskemisinin patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Sistemik inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve inme ile koroner kalp hastalığı riskini artırdığı bildirilmiştir.

Buna karşın beyin iskemisi ve takiben reperfüzyonu, mikrosirkülasyonda başlatılan inflamatuvar yanıt ve hücre yıkımına katkıda bulunur.

Son yıllarda, iskemik inmeyle ilişkili pek çok moleküler inflamasyon belirteci tanımlanmıştır. Bazı belirteçler, inme ve diğer vasküler olay riskini değerlendirmede kullanılabilir ve diğerlerinin de inme teşhisi veya onun gelişiminin tahmininde yararlı oldukları gösterilmiştir.

## ■ İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE İNME RİSKİ

Sistemik inflamasyon belirteçleri, inme risk-belirteçleri olarak kullanılmışlardır, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini değiştirdikleri düşünülmektedir. Buna karşın, günümüzde ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir<sup>1</sup> ve inmelerin büyük bir kısmına ya doğrudan büyük-arter ateroskleroza yoluyla veya dolaylı olarak kardiyembolizm yoluyla, koroner kalp hastalığına bağlı kardiyak aritmilerin sonucu olarak veya miyokard infarktüsünden sonra gelişen emboliyle sebep olur.

Epidemiyolojik çalışmalar, lökosit sayısı ve fibrinojen gibi bazı sistemik belirteçlerin daha yüksek iskemik vasküler olay riskiyle birlikteliğini göstermiştir. Lökosit sayısı hem ilk iskemik inme<sup>2,3</sup> hem de miyokard infarktüsü riskiyle,<sup>4</sup> diğer vasküler faktörlerden bağımsız olarak ilişkilidir ve aynı zamanda bir yüksek riskli popülasyonda daha yüksek yineleyici iskemik olay riskiyle de ilişkilidir.<sup>5</sup> Yine, bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin yüksek düzeylerde yüksek inme riskiyle ilişkili olduğu<sup>4</sup> ve inme sonrası yüksek düzeyde kalan fibrinojenin yineleyici vasküler olay riskini artırdığı gösterilmiştir.<sup>6</sup>

Bazı çalışmalar,<sup>7,8</sup> bazal C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin inmeyi ve daha kuvvetle miyokard infarktüsü riskini tahmin ettirdiğini göstermiştir; ancak, bu veri tartışmalıdır ve daha yeni çalışmalarda,<sup>9-12</sup> bu ilişkinin zayıf olduğu düşünülmüştür. CRP, altta yatan sistemik inflamasyonun bir göstergesidir ve aterotrombotik hastalıklar için bir plazma belirteci olarak kullanılır. CRP, çok sayıda biyolojik yolakta oynadığı rol nedeniyle aterosklerotik lezyonun ve takiben akut kardiyovasküler olayların gelişmesinde etkili olabilir.

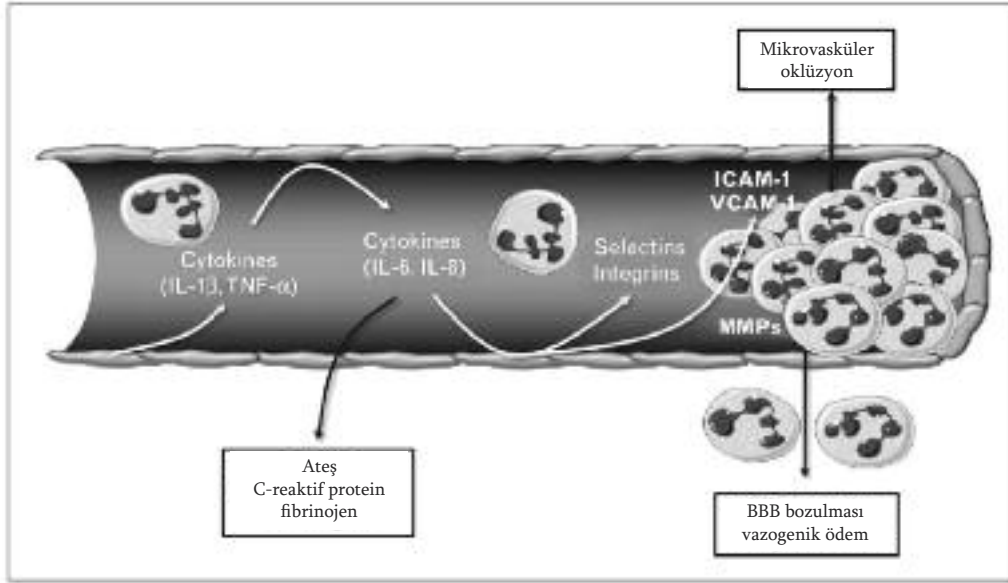
Kompleman aktivasyonu, hücre adezyon ve kümeleme, inflamatuvar süreçlere aracılık eden ve bir protrombotik durumu indükleyerek prokoagülan faaliyetin artmasına katkıda bulunan<sup>13</sup> düzenleyici sitokinlerin ekspresyonu, apoptozis ve lipid sentezlenmesinde önemli rol oynar. Ancak CRP düzeyleri aynı zamanda ilk kez bir iskemik inme geçiren hastaların prognozunun belirlenmesinde de kullanılabilir. Akut inme sonrası ölçülen CRP düzeylerinin yüksekliği, gelecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite için kullanışlı bir göstergedir.<sup>14</sup> Yeni bir çalışmada,<sup>15</sup> yüksek-hassasiyette CRP düzeylerinin inme sonrası kötü sonuçla ilişkisi ve bu ilişkinin yüksek nüks olasılığından ziyade daha yüksek mortalite ve inme şiddetiyle ilgisi gösterilmiştir. CRP polimorfizmaları, vasküler risk tahmininde her geçen gün daha fazla ilgi çekmektedir. Son çalışmalar da, CRP genotipleri ile iskemik inme riski arasında bir bağlantı olduğunu akla getirmektedir.<sup>16,17</sup>

İnme riskinden, başka inflamatuvar moleküller de sorumlu tutulmaktadır. Çözünbilir CD40 ligand, platelet aktivasyonunda önemli bir rol oynar ve inflamatuvar ile protrombotik özellikleri vardır. Bu molekülün, nonvalvular atriyal fibrilasyon hastalarında inme riskinin ve miyokard infarktüsünün bir göstergesi olduğu kanıtlanmıştır.<sup>18</sup>

Özetle, sistemik inflamasyon mekanizmaları, ilk iskemik inmeden sonra yüksek inme ve vasküler nüks riskiyle birliktedir. İnflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde yararlı göstergeler olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

## ■ İNMEİN AKUT FAZINDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Beyin iskemisi ve sonrasındaki reperfüzyon, mikrosirkülasyonda başlatılan (Şekil 1) ve nöronal destrüksiyona yol açan<sup>19,20</sup> inflamatuvar yanıtı indükler. Nöronlar, astrositler, mikrogliya ve hepsinden ziyade endotel hücreleri iskemiyeye yanıt olarak aktif hale gelir ve sitokinler salgırlar.<sup>21,22</sup> İnterlökin (IL)-1b ve tümör nekroz faktörü (TNF- $\alpha$ ) bu inflamatuvar yanıtı başlatan sitokinlerdir.<sup>22</sup> Bu aktivasyon çok erken gelişir ancak geçicidir. IL-1b ve TNF- $\alpha$ , ardından IL-6 ve IL-8'in aracılık ettiği ve



**ŞEKİL 1:** Beyin iskemisi akut fazı esnasında moleküler inflamasyon belirteçleri.

İnflamatuvar yanıt sitokin aktivasyonu ile başlar (IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ ). Bu sitokinler IL-6 ve IL-8'i aktive ederek ikinci bir inflamatuvar cevabı başlatır. Bu yanıt akut faz reaktanlarının (ateş, CRP ve fibrinojen) gelişmesine ve hücre adezyon moleküllerinin salınmasına aracılık ederek mikrovasküler oklüzyona neden olur. Son olarak, MMP'ler lökosit göçü ve BBB yıkımına yardım ederek vasküler ödeme yol açarlar. BBB, kan-beyin bariyeri; ICAM-1, interseleüler hücre adezyon molekülü-1; IL, interlökin; MMP, metalloproteinaz; TNF- $\alpha$ , tümör nekroz faktör- $\alpha$ ; VCAM-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1.

daha uzun süre devam eden bir sekonder inflamatuvar yanıtı indükler. Bu sitokinler ateş, CRP ve fibrinojen gibi akut faz reaktanlarının gelişmesinde,<sup>23</sup> lökosit agregasyonuna ve ardından vasküler duvara adezyona katkıda bulunan hücre adezyon moleküllerinin salınımında önemli bir rol oynarlar.

Üç grup hücre adezyon molekülü vardır: selektinler, inmünoglobulin süperailesi ve integrinler.<sup>24</sup> Selektinler, infarkt çevresindeki lökosit-endothel hücre etkileşimine yardım ederler. İnterseleüler adezyon molekülü tip-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü tip-1 (VCAM-1) beyin iskemisinin akut fazında yer alan ana inmünoglobulin süperailesi molekülleridir. Son zamanlarda, integrinlerin interseleüler adezyonda yer aldığı ve bu moleküllerle ekstraselüler matris arasındaki etkileşime katıldığı gösterilmiştir.<sup>25</sup> Adezyon hücre moleküllerinin aktivasyonunun bir sonucu olarak, lökosit kümelenmesi ve ardından agregasyon ve vasküler duvara adezyon gerçekleşir.

Metalloproteinazlardan (MMP) 2 ve 9'un da beyin iskemisinde doku hasarına katılımı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Bu moleküller, vasküler ödeme yol açan ve infarktın hemorajik transformasyonuna katkıda

bulunan kan-beyin bariyeri (BBB) yıkımından sorumludur.<sup>27</sup> IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi belli sitokinlerin varlığı MMP'lerin ve özellikle de MMP-9 üretimini uyarır. Lökositler sitokin etkileşimi ile vasküler duvara yapıştıktan sonra, endotelyum boyunca göç etmek ve BBB'yi yıkmak, böylece ödem oluşumunu sağlamak için MMP'lerin üretiminden yararlanırlar.

Buna karşın, bu belirteçler inmenin akut fazı esnasında artar; ekspresyonları belli durumlarda değişebilir. İnmenin akut fazı esnasında, daha önceden öyküsü olmayan ve hipertansiyon gelişen hastalarda, normotansif veya kronik hipertansif hastalara kıyasla IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1, VCAM-1 ve MMP-9 gibi bazı moleküler belirteç düzeylerinin daha yüksek seviyeye çıktığı ve bunun da kötü sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup>

## TANISAL VE PROGNOSTİK KULLANILABİLİRLİĞİ OLAN İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Beyin iskemik inmesinde yer alan dinamik süreçlerin bir sonucu olarak, periferik kana bazı moleküller bırakılır. Bu moleküllerin bir kısmı, bu

süreçlerin biyobelirteçleri olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda, inflamatuvar moleküllerin teşhise yönelik biyobelirteçler olarak ve aynı zamanda iskemik inmenin gelişimini ön görmede kullanılabilirlikleri gösterilmiştir. İnflamatuvar moleküller, nörolojik kötüleşme, infarkt hacmi ve beyin iskemisinde hemorajik transformasyon riskinden sorumlu tutulmaktadır.

## İSKEMİK İNMENİN TEŞHİSİNE YÖNELİK İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLER

İnmenin başlangıcından sonraki ilk 3 saat içinde uygulanan intravenöz rekombinan doku plazminojen aktivatör (rtPA) tedavisi, halen sahip olduğumuz tek tedavi seçeneğidir ve bu tedavi ne kadar önce verilirse ilacın etkililiği o derece artar. Nörogörüntüleme teknikleri, hemoraji ve iskemi ayrımını yapabilecek tek yöntemdir ve bu tekniklerin çoğu küçük merkezlerde bulunmadığından tedavi gecikebilir. O halde, iskemik ve hemorajik inme ayrımında yararlı olabilecek moleküler belirteçlerin geliştirmesi oldukça yararlı olacaktır.

Bazı çalışmalarda iskemik inme teşhisinde biyobelirteçlerin faydası gösterilmiştir. Bunlardan birinde,<sup>29</sup> inme başlangıcından sonraki ilk 9 saat içinde inflamatuvar belirteçler dahil (MMP-9, protein s-100 b, von Willebrand faktör, B-tip nörotrofik büyüme faktörü ve monosit kemotaktin protein 1) dahil 5 moleküler gösterge saptanmıştır. Bu çalışmada, 3 veya daha fazla belirtecin kendi sınır değerlerinin üstünde olmasının iskemik inme teşhisinde %93 hassasiyeti ve %93 özgüllüğü bulunduğu kaydedilmiştir. Daha sonraki bir çalışmada,<sup>30</sup> belirtilerin başlangıcından sonraki 24 saat içinde iskemik inmenin akut fazında yer alan 26 biyobelirteç saptanmıştır. 4 biyobelirteç iskemik inmeyle yüksek ölçüde koreledir: 2 inflamatuvar gösterge (MMP-9 ve VCAM), 1 gliyal aktivasyon belirteci (S-100 b) ve 1 tromboz belirteci (Von Willebrand faktörü).

Moleküler belirteçler arasında inme alt tipine göre bazı farklar da belirlenmiştir, geniş damar ateroskleroz hastalarında daha yüksek CRP düzeyleri küçük damar hastalıklarıyla ilişkilidir.<sup>31</sup> Üstelik, intrakranyal stenoza göre ekstrakranyal stenoz hastalarında CRP düzeyleri daha yüksektir.

## NÖROLOJİK KÖTÜLEŞMEYLE İLİŞKİLİ İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ

İskemik inme hastaların %25-40'ında, nörolojik belirtiler ilk saatlerde ilerler ve mortalite ile fonksiyonel dizabilite (engellilik) artar. Bu erken nörolojik kötüleşmeden (END) sorumlu mekanizmalardan biri, nekrotik dokuda infarkt çekirdeğini kuşatan iskemik penumbanın transformasyonudur.<sup>32</sup>

END varlığından sorumlu tutulan bazı biyokimyasal mekanizmalar vardır. Glutamat düzeyleri eksitotoksik mekanizmalar açısından iskemik inmede ilerlemenin en güçlü göstergesi olsa bile,<sup>33</sup> serebral iskeminin progresyonunda inflamatuvar moleküllerin katılımı da gösterilmiştir.

Hem beyin omurilik sıvısında (BOS) hem de kanda yüksek IL-6 düzeyleri, iskemik inme hastalarında END varlığı ve kötü fonksiyonel sonuçla ilişkilidir. 21.5 pg/dl'nin üzerinde plazma ve 6.3 pg/ml'nin üzerinde BOS IL-6 konsantrasyonlarının, iskemik inme hastalarında END'in bağımsız bir göstergesi olduğu bulunmuştur.<sup>20</sup> Laküner infarkt hastalarında diğer inflamatuvar belirteçler sonlanımla ilişkilendirilmiştir. Bu durumda, 14 pg/ml'nin üzerinde plazma TNF- $\alpha$  ve 208 pg/ml'nin üzerinde VCAM-1'in END ve 3 aylık kötü sonuçla bağımsız ilişkili olduğu ve bu ilişkinin glutamat ve  $\gamma$ -aminobütirik asit (GABA) plazma düzeylerine göre düzeltme sonrası da sürdüğü belirlenmiştir.<sup>21</sup>

Hücre adezyon molekülleri de inme sonucundan sorumlu tutulmuştur. Başvuruda belirlenen yüksek serum çözülebilir ICAM-1 düzeyleri, iskemik inme hastalarında nörolojik kötüleşmeyle birliktedir.<sup>34</sup> Üstelik, iskemik inmenin ilk günlerinde E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 inhibisyonu hastaların klinik düzelmesiyle ilişkiliyken, düzelmeyenlerde hücre adezyon molekül düzeylerinde hiçbir değişiklik olmamaktadır.<sup>35</sup>

## İNFARKT HACMIYLE İLİŞKİLİ İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ

Son infarkt hacmi, iskemik inme hastalarında fonksiyonel sonuçtan sorumlu tutulan en önemli faktörlerden biridir. Bazı biyobelirteçler son infarkt hacmiyle ilişkilidir, bunlardan bazıları inflamasyonun moleküler göstergeleridir. IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin ve ICAM-1 gibi hücre adezyon molekül-

lerinin yüksek düzeylere çıkmasının daha yüksek bir infarkt hacmiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>20,36</sup> MMP-9 ve MMP-13'de infarkt hacmiyle ilgilidir, bu moleküllerin düzeyleriyle infarktın genişlemesi arasında bir korelasyon olduğu manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile gösterilebilir.<sup>37</sup> Yeni bir çalışmada,<sup>38</sup> TNF- $\alpha$ , MMP-2 ve MMP-9 düzeyleri ile infarkt hacmi arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır; ancak, önceki çalışmaların aksine IL-6 düzeyleriyle ve infarkt hacmi ile aksi yönde ilişkilidir.

### HEMORAJİK TRANSFORMASYONLA İLİŞKİLİ İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ

Hemorajik transformasyon, iskemik inmede ciddi klinik öneme sahip bir komplikasyondur. İnfarkt hacmi, yüksek kan basıncı, antikoagülan tedavi, yaş, nöro görüntüleme erken iske mi bulgularının varlığı ve yüksek glikoz düzeyleri hemorajik transformasyon varlığıyla ilişkilidir.<sup>39</sup> Bazal lamina bütünlüğünün kayıp olması, hemorajik transformasyonun nedeni gibi gözükmemektedir, MMP-9'da bu kayba katkıda bulunur.<sup>40</sup>

Klinik çalışmalar<sup>28</sup> yüksek MMP-9 düzeyleriyle hemorajik transformasyon riski arasında bir ilişkinin varlığına işaret etmiştir, hemorajik transformasyon gelişen hastalarda konsantrasyon 3 kat daha yüksektir. rtPA trombolitik terapisi alan hemorajik transformasyon hastalarında da MMP-9 düzeyleri daha yüksektir.<sup>41</sup>

### İNFLAMASYON BİYOBELİRTEÇLERİ VE İNME NÜKS RİSKİ

Vasküler hastalık epizotları inmeden sonra ilk aylarda daha sık nüks eder. Tahmini nüks frekansı in-

me alt tipi, çalışılan popülasyon ve takip süresinin uzunluğuna göre %1.2 ila %25 arasında değişir<sup>42-45</sup> ve morbidite, mortalite ve hastane yatışında artışa önemli ölçüde etkide bulunur.<sup>46</sup> İnflamasyon biyobelirteçlerinin iskemik inme sonrası vasküler olay nüksünün tahmininde faydalı olduğu gösterilmiştir. Moleküler inflamasyon göstergelerinin antikoagüle edilmemiş iskemik inme hastalarında vasküler hastalığın nüks riski açısından prognostik etkisini değerlendirmek amacıyla tasarlanan güncel bir çalışmada, 5 pg/dl'nin üzerinde IL-6 ve 1350 ng/dl'nin üzerinde VCAM-1'in yeni vasküler olay veya vasküler ölüm riskini sırayla 20-kat ve 3-kat artırdığı belirlenmiştir.<sup>47</sup> Dahası bu hastalarda statin tedavisi vasküler olay ve vasküler ölümlerde, IL-6, MMP-9 ve hücre sel fibronektin gibi bazı inflamasyon moleküler belirteçlerde bir azalmayla paralel ciddi düşüş sağlamaktadır.<sup>48</sup>

### SONUÇ

Moleküler belirteçlerin inme riski ve iskemik hasarın gelişimi göstergesi olarak kullanımı gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır, zira bu hastaların yönetiminde bu göstergeler çok kullanışlı olabilir. Bu açıdan, inflamatuvar belirteçler önemli bir rol oynar. Lökosit sayısı, fibrinojen ve CRP, daha yüksek inme riskiyle ilişkilidir. MMP-9 ve VCAM düzeyleri, iskemik inme teşhisinde faydalıdır. İnflamatuvar sitokinler (IL-6 ve TNF- $\alpha$ ) ve hücre adezyon molekülleri, END varlığı ve infarkt hacmiyle bağlantılıdır. Metalloproteinazlar hemorajik transformasyonun gelişiminde önemli rol oynarlar. Son olarak, inflamasyon moleküler belirteçleri inme nüksü değerlendirmesinde faydalıdır, bu da bu hastaların tedavisinde yeni terapötik seçenekler sağlar.

### KAYNAKLAR VE OKUMA ÖNERİLERİ

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;  
• özel ilgi uyandıran  
\*\* önemli ve ilgi uyandıran olarak işaretlenmiştir.

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
- Prentice RL, Szatrowski TP, Kato H, Mason MW. Leukocyte counts and cerebrovascular disease. *J Chron Dis* 1982;35:703-714.
- Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257:2318-2324.
- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311:501-505.
- Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004; 35:1147-1152.
- Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998; 50:1722-1728.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and risks of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- Rost NS, Wolf PA, Kase CS, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke* 2001; 32:2575-2579.



9. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317–2322.
10. Everett BM, Kurth T, Buring JE, Ridker PM. The relative strength of C-reactive protein and lipid levels as determinants of ischemic stroke compared with coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2235–2242.
11. Bos MJ, Schipper CM, Koudstaal PJ, et al. High serum C-reactive protein level is not an independent predictor for stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 114:1591–1598.
12. Sattar N, Murray HM, McConnachie A, et al. C-reactive protein and prediction of coronary heart disease and global vascular events in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *Circulation* 2007; 115:981–989.
13. Paffen E, DeMaat MP. C-Reactive protein in atherosclerosis: a causal factor? *Cardiovasc Res* 2006; 71:30–39.
14. Di Napoli M, Papa F, Bocola V. C-Reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. *Stroke* 2001; 32:917–924.
15. Elkind MS, Tai W, Coates K, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-associated phospholipase A2, and outcome after ischemic stroke. *Arch Intern Med* 2006; 166:2073–2080.
16. Lange LA, Carlson CS, Hindorf LA, et al. Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. *JAMA* 2006;296: 2703–2711.
17. Morita A, Nakayama T, Soma M. Association study between C-reactive protein genes and ischemic stroke in Japanese subjects. *Am J Hypertens* 2006; 19:593–600.
18. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2763–2768.
19. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early stroke progression. *Stroke* 2000; 31:2325–2329.
20. Castellanos M, Castillo J, García MM, et al. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions. *Stroke* 2002; 33:982–987.
21. DeGraba TJ. The role of inflammation after acute stroke. Utility of pursuing antiadhesion molecule therapy. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 3):S62–S68.
22. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood–endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol* 1996; 71:281–297.
23. Rothwell NJ, Bersbridge NJ, Lefeuvre RA, et al. Interleukin-6 is a centrally acting endogenous pyrogen in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69:1465–1469.
24. Adams DH, Shaw S. Leukocyte endothelial interactions and regulation of leukocyte migration. *Lancet* 1994; 343:831–836.
25. Smith CW. Endothelial adhesion molecules and their role in inflammation. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71:76–87.
26. Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29:1020–1030.
27. Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:40–46.
28. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, et al. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology* 2006;67:1973–1978.
29. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlen JR, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003; 49:1733–1739.
30. Lynch JR, Blessing R, White WD, et al. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35:57–63.
31. Suwanwela NC, Chutinet A, Phanthumchinda K. Inflammatory markers and conventional atherosclerotic risk factors in acute ischemic stroke: comparative study between vascular disease subtypes. *J Med Assoc Thai* 2006; 89:2021–2027.
32. Castillo J, Leira R. Predictors of deteriorating cerebral infarct. Would its early treatment be useful? *Cerebrovasc Dis* 2001; 11 (Suppl 1):40–48.
33. Castillo J, Dávalos A, Noya M. Progression of ischaemic stroke and excitotoxic amino acids. *Lancet* 1997; 349:79–83.
34. Wang JY, Zhou DH, Li J, et al. Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21:67–73.
35. Blum A, Khazim K, Merei M, et al. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? *Eur Cytokine Netw* 2006; 17:295–298.
36. Leira R, Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, et al. Hyperthermia is a surrogate marker of inflammation-mediated cause of brain damage in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006; 260:343–349.
37. Rosell A, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, et al. A strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusionweighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 2005; 36:1415–1420.
38. Sotgiu S, Zanda B, Marchetti B, et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia. *Eur J Neurol* 2006; 13:505–513.
39. Toni D, Fiorelli M, Bastianello S, et al. Hemorrhagic transformation of brain infarct: predictability in the first 5 h from stroke onset and influence on clinical outcome. *Neurology* 1996; 4:341–345.
40. Rosenberg GA, Navratil M, Barone F, Feuerstein G. Proteolytic cascade enzymes increase in focal cerebral ischemia in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16:360–366.
41. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003; 107:598–603.
42. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:111–116.
43. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, et al. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke. The role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 1998; 29:2118–2124.
44. Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial. Patterns, risk factors and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003; 34:1457–1463.
45. Leira EC, Chang KC, Davis PH, et al. Can we predict early recurrence in acute stroke? *Cerebrovasc Dis* 2004; 18:139–144.
46. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, et al. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20:983–989.
47. Castillo J, Álvarez-Sabín J, López-Farré A, et al. Molecular markers of inflammation predict vascular recurrence after stroke: MITICO Study. *Stroke* 2007;38:575.
- Bu çalışma moleküler inflamasyon belirleyicilerinin yeni vasküler olay riskini ön görebildiğini göstermiştir.
48. Vivancos J, Álvarez-Sabín J, López-Farré A, et al. Influence of stroke secondary prevention drugs on molecular markers of inflammation. The MITICO Study. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (Suppl 2):113.
- Bu çalışma statin tedavisinin yeni vasküler olay riskini inflamatuvar belirleyici düzeylerindeki düşüşle birlikte düşürdüğünü göstermiştir.